

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①⑪ N° de publication :

2 761 887

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②① N° d'enregistrement national :

97 04457

⑤① Int Cl⁶ : A 61 K 35/60 // (A 61 K 35/60, 31:355, 31:375, 31:07,
33:04, 33:00)

①②

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 11.04.97.

③③ Priorité :

⑦① Demandeur(s) : *ASMAR ROLAND* — FR.

⑦② Inventeur(s) : *ASMAR ROLAND*.

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 16.10.98 Bulletin 98/42.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥① Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : *BAILLET FRANCIS*.

⑤④ **MÉDICAMENT VISANT A LA PREVENTION MULTIFACTORIELLE DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES.**

⑤⑦ Médicament visant à la prévention multifactorielle des
maladies cardiovasculaires.

Préparation pharmaceutique visant à améliorer, dans le
cadre de la prévention primaire et secondaire, les facteurs
de risque cardiovasculaire et leurs complications artérielles
athéro- thrombotiques, au moyen d'acides gras poly-insatu-
rés, de vitamines anti-oxydantes, d'oligo- éléments et de
sels minéraux.

FR 2 761 887 - A1



La présente invention a pour objet une préparation pharmaceutique ayant pour but la prévention primaire et/ou secondaire des maladies cardiovasculaires. Au premier rang de ces maladies et de leurs facteurs de risque majeurs se trouvent : l'hypertension artérielle, les
5 dyslipidémies, le diabète sucré, certains états de subcarence, tous provoquant et accélérant l'athérosclérose et les atteintes structurales et fonctionnelles de la paroi artérielle.

Cette prévention étant assurée par l'invention au moyen :

- d'acides gras poly-insaturés,
- de vitamines anti-oxydantes,
- 10 - de divers oligo-éléments,

associés en vue de bénéficier de leurs effets pharmacocinétiques et pharmacodynamiques propres, mais aussi et surtout de leurs effets synergiques.

En effet, les maladies cardiovasculaires constituent la première cause de mortalité et de
15 morbidité dans les pays industrialisés. De nombreux facteurs de risque sont impliqués dans leur genèse et leurs complications. Leur prévalence très élevée impose une prise en charge globale, s'attachant particulièrement à la **prévention** primaire et secondaire.

Les sociétés savantes, attentives à la rationalisation de ces plans de **prévention**, se réunissent donc régulièrement afin de définir des politiques et des stratégies thérapeutiques et élaborer
20 des recommandations destinées aussi bien aux praticiens qu'aux institutionnels de la santé et industriels du médicament.

Les facteurs de risque sont généralement différenciés en fonction 1) de leur importance : facteurs de risque majeurs ou mineurs, et 2) de leur caractère : modifiables ou non modifiables.
25 Parmi les facteurs de risque majeurs modifiables, les dyslipidémies et l'athérosclérose, l'hypertension artérielle et le diabète non insulino-dépendant sont ceux sur lesquels un plan de prévention s'attarde plus particulièrement.

Actuellement, les sociétés savantes insistent sur la nécessité du respect de règles hygiéno-diététiques comme 1er traitement de ces facteurs de risque, règles fondées sur une hygiène
30 de vie portant sur une activité physique accrue et une alimentation équilibrée.

Ces recommandations d'hygiène de vie concernent au premier chef l'alimentation du sujet. : amaigrissement, restriction en sel, sucre ...

Toutefois, il apparaît une difficulté évidente des patients à se conformer à ces règles, le réel respect des règles hygiéno-diététiques représentant une contrainte que le patient n'assume
35 que rarement de façon absolue.

D'autres moyens thérapeutiques sont alors employés, et l'étape suivante est le traitement médicamenteux par des classes thérapeutiques spécifiques bien définies, selon la pathologie à traiter.

Les hypolipémiants sont utilisés dans le traitement des hyperlipidémies et les antidiabétiques oraux hypoglycémiant pour le traitement du DNID.

Les diurétiques, β -bloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes de l'Ang II, inhibiteurs calciques, antihypertenseurs centraux et vasodilatateurs sont utilisés pour le traitement de l'hypertension artérielle.

Ces médicaments sont des molécules chimiques utilisées dans le cadre d'une approche thérapeutique médicamenteuse, en cas de maladie avérée ou d'échec (ou non respect) des simples règles hygiéno-diététiques.

10

Il apparaît donc nécessaire aujourd'hui d'apporter une aide à la phase préventive telle que préconisée par les sociétés savantes. Ce traitement serait une **étape complémentaire à thérapeutique** entre le problème respect des règles hygiéno-diététiques et l'instauration d'un traitement médicamenteux, susceptible d'agir sur les facteurs de risque du patient atteint de maladie cardiovasculaire ou porteur d'un ou plusieurs facteurs de risque.

15

S'il existe sur le marché des médicaments pour le traitement des maladies cardiovasculaires et de leurs facteurs de risque, comme des produits appelés "diététiques" destinés à renforcer le statut vitaminique ou minéral des consommateurs et prescrits en complément d'un traitement, ou d'une attitude ("aide" aux recommandations hygiéno-diététiques), il n'existe pas de véritable produit intermédiaire capable d'agir en **correcteur** des états de déséquilibre induits par la présence de ces facteurs de risque. Les produits diététiques ne peuvent seuls, s'inscrire dans une approche préventive de la maladie cardiovasculaire. Il existe des médicaments, modificateurs de terrain ou destinés à renforcer une carence particulière par supplémentation, toutefois ces médicaments assurent une supplémentation portant sur une carence précise et hors du contexte des maladies cardiovasculaires.

20

25

Les règles hygiéno-diététiques telles que recommandées consistent essentiellement en restrictions sur le plan de l'alimentation. Par un **apport** oral en micro-nutriments divers, il est prévisible que ces règles hygiéno-diététiques pourraient avoir une efficacité optimisée qui permettrait, à un stade modéré, de corriger le facteur de risque sans passer par le traitement médicamenteux.

30

Il s'agit donc d'une nouvelle approche qui est la prise en charge thérapeutique de ces facteurs de risque cardiovasculaire, à leur stade modéré, chez des patients ne présentant pas de complications, par un traitement à base de micro et macro nutriments, proposée comme une prise en charge médicale et non comme une simple modification du terrain.

35

Nous avons choisi d'employer un certain nombre de nutriments issus de la micro ou de la macro nutrition pour leur effet potentiel sur les facteurs de risque cardiovasculaire.

- acides gras poly-insaturés omega 3,
- 5 - vitamine E,
- vitamine C,
- β -carotène,
- sélénium,
- magnésium,
- 10 - calcium,
- potassium,
- chrome,
- zinc.

Précédentes indications : 2 de ces composants sont indiqués actuellement comme adjuvants au traitement hypolipémiant (oméga 3 et vitamine E), comme modificateurs de terrain.

En ce qui concerne le zinc, le magnésium, le chrome, le potassium, le calcium et le sélénium, ils sont actuellement utilisés dans le traitement des carences connues à ces substances, ou comme compléments nutritionnels de certains régimes, ou encore, comme complément de l'alimentation parentérale.

20 Les substances telles que le β -carotène, la vitamine C, la vitamine E sont actuellement proposées dans le traitement des carences, complément nutritionnel de certains régimes, modificateurs de terrain, complément de l'alimentation parentérale, et certains états d'asthénie.

Dans l'ensemble, ces composants existent dans le domaine pharmaceutique, mais leur indication n'est pas spécifique à la prévention cardiovasculaire.

25 Le présent produit certes utilise ces monocomposants, mais dans des dosages, indications et associations différents de ce qui est proposé actuellement.

Les classes thérapeutiques utilisées dans le traitement des facteurs de risque et des maladies cardiovasculaires sont des molécules chimiques et ne contiennent généralement pas ou peu de macro ou micro nutriments dans leur composition. Quant aux produits diététiques qui en sont entièrement composés, les doses de micro et macro nutriments employées sont très faibles, comme c'est le cas dans les médicaments, du fait de l'indication de ces produits (complément nutritionnel de certains régimes, modificateurs de terrain ...) et de leur utilisation sans véritable prescription médicale. Sur un plan quantitatif les doses contenues dans ces produits ne suffisent pas seules à corriger les facteurs de risque détectés ; les doses préconisées doivent être d'ordre pharmacologique et fondées sur un rationnel scientifique.

35 Les dosages préconisés pour chacun des monocomposants diffèrent donc fondamentalement de ceux existant actuellement dans les produits commercialisés. Le nouveau produit proposé

préconise des doses dont il est attendu des effets accrus ou différents de ceux pour lesquels ils sont jusqu'à présent indiqués. Aux doses indiquées ce produit ne peut être prescrit que par un médecin, dans une indication spécifique, seul ou en association, selon l'importance et la sévérité du facteur de risque à traiter.

- 5 Du fait des doses proposées dans cette nouvelle gamme de produits, il est vraisemblable qu'il sera possible **d'éviter ou d'alléger les recommandations thérapeutiques actuelles et/ou le traitement médicamenteux.**

- 10 Points d'impact : Les artères sont le point d'impact de ces facteurs de risque : une dyslipidémie présente comme principale complication cardiovasculaire prévisible des lésions d'athérome, l'hypertension artérielle a montré un retentissement sur les artères de l'hypertendu, notamment sur l'élasticité de la paroi artérielle, et le diabète non insulino-dépendant, trouble chronique du métabolisme, est étroitement associé à une augmentation du risque d'athérosclérose et de cardiopathie coronarienne, du fait de divers facteurs thrombotiques altérés par le diabète et
- 15 l'hyperinsulinémie. Il semble donc souhaitable que la prévention des maladies cardiovasculaires vise d'abord et essentiellement les maladies de l'artère occasionnées par la présence d'un ou plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire, plus précisément l'athérothrombose.

- 20 Action de chaque monocomposant : Chacun des monocomposants du présent produit présente un mécanisme d'action propre dont il est attendu un bénéfice sur le facteur de risque. Cet effet sera observé à travers des actions directes ou indirectes sur la paroi artérielle, aux niveaux structural et fonctionnel : endothélium et tuniques de la paroi artérielle, notamment endothélium et média. Ainsi :

- 25 - les **acides gras poly-insaturés omega 3** présentent des actions antiathérogènes et antithrombogènes, des propriétés vasodilatatrices, des effets sur l'endothélium artériel et ils diminuent l'aggrégabilité plaquettaire ; leurs mécanismes d'action portent essentiellement sur les lipides plasmatiques et la synthèse des écosanoïdes.

- 30 Effets sur les lipides plasmatiques : L'action dominante des huiles de poisson sur le métabolisme lipidique est une diminution de la synthèse hépatique des triglycérides, une diminution de la concentration des triglycérides et des VLDL dans le plasma. Il s'y associe généralement une discrète augmentation des HDL. Les acides gras n-3 modifient la composition lipidique des LDL, influençant le métabolisme cellulaire des LDL et leur pouvoir
- 35 athérogène.

Effets sur le système artériel par la synthèse des écosanoïdes : Les acides gras de la série n-3 exercent principalement leurs effets à travers leur influence sur la synthèse des écosanoïdes. Un apport en acides gras de la série n-3 favorise la production des prostanoïdes de la série 3, PGI3 et TXA3 qui sont anti aggrégants plaquettaires et vasodilatateurs, stimulateur de la

relaxation des cellules musculaires lisses par l'EDRF. Par ailleurs les acides gras de la série n-3 diminueraient la prolifération des cellules musculaires lisses et l'activation des monocytes dans la paroi artérielle et pourraient ainsi s'opposer à la progression des plaques d'athérome.

Des études interventionnelles notamment chez des sujets porteurs de maladies artérielles et/ou de facteurs de risque de type "dyslipidémie", ont montré l'efficacité d'une administration journalière de l'omega 3 aussi bien dans l'amélioration du profil lipidique que sur la réduction de la mortalité. La posologie employée variait de 2500 à 9000 mg/j ; une dose comprise entre 2500 et 4000 mg (par exemple 3000 mg) pourrait être considérée comme optimale.

Dans l'hypertension artérielle, l'administration d'acides gras polyinsaturés à des patients porteurs d'une hypertension artérielle limite ou modérée a montré une efficacité sur la baisse tensionnelle, aussi bien sur la pression artérielle systolique et la pression artérielle diastolique, que sur l'amélioration du profil athérogénique et la prévention des complications cardiovasculaires. La posologie employée allait de 1500 à 15000 mg ; une dose comprise entre 2500 et 4000 mg (par exemple 3000 mg) pourrait être considérée comme optimale.

Dans le diabète sucré, l'administration de l'omega 3 est recommandée, toutefois à doses très modérées. A forte dose (supérieure à 3 g/j) il provoque un effet défavorable sur la régulation glycémique et une élévation des triglycérides sanguins. Par contre, son administration à des doses plus faibles a un effet bénéfique sur la microcirculation. Par ailleurs, l'adjonction de la vitamine E associée aux huiles de poisson, par un effet synergique et une action directe de la vitamine E sur l'oméga 3, neutralise les effets défavorables des acides gras poly-insaturés observés quand ils sont administrés à fortes doses, notamment dans un contexte diabétique. A une dose nettement inférieure à 3000 mg/j (par exemple 1500 mg/j), il est raisonnable de penser que les acides gras polyinsaturés produiront chez le patient diabétique non insulino-dépendant un effet optimal, équivalent à celui observé chez un non diabétique.

- les anti-oxydants neutralisent à plusieurs niveaux les radicaux libres responsables du stress oxydatif et des dégénérescences cellulaires qui pourraient altérer le système artériel et présentent des propriétés vasodilatatrices sur l'endothélium artériel.

La vitamine E (ou alpha-tocopherol), liposoluble, est localisée dans les membranes et dans les lipoprotéines, où elle peut interrompre les réactions radicalaires en chaîne de peroxydation lipidique en donnant un atome d'hydrogène au radical lipoperoxyde. Le radical tocophéroxyle formé est très instable et réagit avec un second radical lipoperoxyde pour former l'alpha-tocophérylquinone. Le tocophérol peut également former des complexes moléculaires stables avec les radicaux peroxydes.

Il est connu que la vitamine E administrée seule, à la dose de 600 à 1600 mg/j, à des sujets porteurs de facteurs de risque cardiovasculaire majeurs, d'athérosclérose et de leurs complications cardiovasculaires, produit un effet favorable aussi bien sur le profil lipidique que sur l'amélioration de la maladie artérielle et ses complications. Son association avec les autres

composants du produit permet, grâce à un effet synergique, la réduction de sa posologie quotidienne à des doses comprises entre 300 et 600 mg (par exemple 400 mg).

La **vitamine C**, hydrosoluble, joue un rôle dans le milieu extra cellulaire et dans les compartiments aqueux des cellules. Elle est d'abord oxydée en radical ascorbyle puis en dehydroascorbate. Ces réactions libèrent deux atomes d'hydrogène qui vont réagir avec les radicaux libres. Le radical ascorbyle est très stable, sa durée de vie pouvant atteindre plusieurs heures. Il est donc très peu réactionnel et ne risque pas de réamorcer une chaîne de réactions radicalaires. La vitamine C peut prévenir l'oxydation des LDL. Outre son action anti-oxydante la vitamine C pourrait avoir un effet vasodilatateur endothélial chez les patients ayant une athérosclérose. Cet effet sur l'endothélium pourrait s'expliquer par le biais d'une activation de la NO (nitric oxid) synthase et sur la disponibilité de ses cofacteurs essentiels, FAD, NADPH.

Il est connu que la vitamine C administrée seule, à une posologie moyenne de 500 à 2000 mg/j, à des sujets porteurs de facteurs de risque cardiovasculaire majeurs, d'athérosclérose et de leurs complications cardiovasculaires, produit un effet favorable aussi bien sur le profil lipidique que sur l'amélioration de la maladie artérielle et ses complications. Son association avec les autres composants du produit permet, grâce à un effet synergique, la réduction de sa posologie quotidienne à des doses inférieures à 500 mg.

Le **sélénium** est un élément trace qui intervient dans la lutte contre l'excès de radicaux libres, sous forme de sélénocystéine. Il constitue le centre actif des glutathion peroxydases, enzymes-clés de la métabolisation de dérivés de l'oxygène. La glutathion peroxydase intervient également dans le métabolisme des prostaglandines, favorisant leur action antithrombotique et anti-aggrégant plaquettaire.

Les experts s'accordent pour dire qu'un apport journalier quotidien de 50 à 150 µg/j répond aux besoins de sujets en bonne santé. Sachant que les apports alimentaires quotidiens assurent 40 à 60 µg/j, un apport compris entre 40 et 60 µg (par exemple 50 µg) est donc nécessaire. D'autre part, l'adjonction du sélénium aux autres anti-oxydants du produit provoque un effet anti-oxydant optimisé.

Le **β-carotène**, liposoluble, joue un rôle de "briseur de chaîne" quand la pression partielle d'oxygène est basse (< 100 Torr ou < 13 % d'O₂), ce qui est le cas dans certains compartiments biologiques. Son système de doubles liaisons lui permet de réagir avec les radicaux libres par simple addition. On obtient ainsi un radical libre stabilisé par la mésomérie de la double liaison du β-carotène.

Le β-carotène administré à des doses supérieures à 25 mg/j a montré des effets bénéfiques avec néanmoins des effets secondaires et indésirables constatés essentiellement à fortes doses. Pour cette raison, les experts s'accordent pour recommander un apport journalier

modeste, de l'ordre de 6 mg/j. Dans notre produit, la posologie recommandée par les experts a été reconnue pour ses effets bénéfiques mais aussi et surtout pour l'action synergique antioxydante du β -carotène associé aux autres composants de ce produit.

5 - les oligo éléments et sels minéraux, au plan physiologique :

Le **magnésium**, cation de localisation intracellulaire joue un rôle essentiel dans de nombreuses fonctions enzymatiques, dans la transmission neuromusculaire, dans la synthèse des protéines et dans le maintien de l'intégrité cellulaire. Le magnésium est un inhibiteur puissant de la contraction des muscles lisses des vaisseaux. Il diminue les résistances vasculaires périphériques, et se comporte comme un vasodilatateur qui peut jouer un rôle dans la régulation de la pression artérielle.

Le mécanisme d'action liant le magnésium au système glucidique passe par son action au niveau pancréatique. La captation de magnésium au niveau des cellules β des îlots de Langerhans serait optimisée par les substances qui stimulent la biosynthèse de l'insuline et diminuée par des agents comme la glucosamine qui inhibent cette biosynthèse. D'autre part, il existe une modulation par le magnésium de la sécrétion insulinaire induite par le glucose. Ce mécanisme pourrait être un facteur contributif de l'altération de la sécrétion insulinaire observée lors d'un déficit en magnésium. Une carence en magnésium inhibe la sécrétion de l'insuline alors que celle-ci est favorisée ou restaurée par l'administration de cet élément. Il a été montré qu'une déficience en magnésium extra et intracellulaire serait l'une des causes de l'insulino-résistance, et que l'insuline serait un modulateur physiologique des taux de magnésium intra et extracellulaire. Dans le DNID, des doses pharmacologiques de magnésium administrées de façon chronique pourraient donc avoir un rôle bénéfique dans l'équilibre du magnésium intra et extracellulaire et par là diminuer l'insulino-résistance et améliorer l'homéostasie du glucose.

Dans l'hypertension artérielle, l'administration de magnésium à des patients porteurs d'une hypertension artérielle limite ou modérée a montré une efficacité sur la baisse tensionnelle, aussi bien sur la pression artérielle systolique que sur la pression artérielle diastolique. La posologie optimale pourrait être comprise entre 400 et 700 mg/j (par exemple 600 mg).

Dans le diabète sucré, l'administration de magnésium à des doses de 2000 à 3000 mg/j a montré des effets bénéfiques sur la réponse à l'insuline, la sensibilité au glucose et l'équilibre glycémique. La posologie optimale pourrait être comprise entre 1500 et 2500 mg/j (par exemple 2000 mg).

Le **calcium** est important pour le métabolisme et l'intégrité fonctionnelle des muscles et des vaisseaux. Plusieurs mécanismes d'action du calcium sur la pression artérielle sont possibles :

1. Par le biais de la régulation intracellulaire des cellules musculaires lisses, la concentration intracellulaire régulant la contraction des cellules musculaires lisses.

2. Le calcium peut également intervenir sur la régulation rénale de certaines hormones **et** en particulier de la parathormone.

3. Calcium et sodium ont une régulation commune au niveau rénal, l'augmentation de l'excrétion urinaire du calcium pouvant limiter la réabsorption du sodium.

5 4. Enfin, les phosphates ont été également proposés comme médiateurs de l'action antihypertensive du calcium.

Le calcium administré à des doses de 1000 à 2000 mg/j a montré une efficacité pour la réduction des chiffres tensionnels dans l'hypertension artérielle. La posologie optimale pourrait être comprise entre 800 et 1200 mg/j (par exemple 1000 mg).

10

Le **potassium**, cation de localisation extracellulaire, est important pour le métabolisme et le fonctionnement des muscles, des vaisseaux et des reins. Il influencerait la PA par le biais du changement de la volémie et/ou de la sécrétion sodée. Son effet hypotenseur s'explique par la baisse de l'activité rénine plasmatique, une modification de la sensibilité des
15 barorécepteurs à haute pression et du baroréflexe ; il a un effet sur les artères résistives, avec une baisse des résistances vasculaires périphériques. Un effet vasodilatateur direct du potassium a également été noté.

15

Le potassium administré à des doses de 60 à 100 mmol/j a montré une efficacité pour la réduction des chiffres tensionnels dans l'hypertension artérielle. Sachant qu'il existe une
20 interaction entre potassium et magnésium, la posologie optimale pourrait être comprise entre 50 et 70 mmol/j (par exemple 60 mmol).

20

Le **zinc** est un élément minéral qui intervient dans le fonctionnement du pancréas. C'est un facteur essentiel à l'activation de plusieurs métallo-enzymes ; il agit à plusieurs niveaux :
25 sécrétion et transport insulinaire, sensibilité du récepteur à l'insuline, enzymes du métabolisme glucidique. Actuellement, c'est surtout son rôle d'anti-oxydant biologique qui est évoqué entre autres par sa compétition avec le fer qui protège et stabilise les groupements thiols. Par son effet stabilisateur de membrane et des groupements thiols et par ses propriétés d'anti-oxydant biologique, le zinc est également susceptible de ralentir le
30 vieillissement. Par ailleurs, on pourrait lui donner un rôle clé dans la genèse et l'évolution du diabète. En effet, les relations entre une réponse immunitaire mal contrôlée et un risque de dégradation à la fois des îlots de Langerhans et du récepteur à l'insuline, ont été décrites. Dans ces conditions, l'effet bénéfique d'une supplémentation en zinc semble plutôt lié à son effet de prévention du vieillissement cellulaire, à la fois à travers ses propriétés d'anti-
35 oxydant, d'immunomodulateur et de stabilisateur de membranes.

25

30

35

Le zinc administré à des doses de 30 à 50 mg/j a montré une efficacité pour la réduction de la glycémie et l'amélioration du profil glucidique. On peut considérer qu'entre 25 et 40 mg/j (par exemple 30 mg), une administration de zinc peut produire un effet optimal.

Le **chrome** a des effets connus sur le métabolisme lipidique, lui donnant un rôle clé dans la prévention de l'athérosclérose ; il améliore la tolérance au glucose. Le chrome active les enzymes intervenant dans le métabolisme glucidique et augmente l'efficacité de l'insuline. Il aide à la fixation de l'insuline sur la cellule, ce qui permet au glucose de pénétrer dans la cellule. C'est parce qu'il est le métal constituant du "glucose tolerance factor" (GTF) que le chrome est cofacteur de l'insuline. Le GTF se lie à l'insuline et forme un complexe permettant son transport vers les récepteurs cellulaires et la fixation de l'insuline sur les membranes par des ponts disulfures. Une déficience en chrome a été associée avec une tolérance au glucose réduite et une incidence de diabète accrue. Le chrome participe également à la correction des effets délétères secondaires à une insulino sécrétion inadaptée à la glycémie (par diminution de la sensibilité à l'insuline). Il aurait un effet direct sur la sécrétion d'insuline par le pancréas puisqu'il semble pouvoir prévenir le retard de sécrétion, évitant ainsi une hypoglycémie réactionnelle souvent présente chez le patient âgé et qui peut provoquer des lésions cérébrales irréversibles. Les effets du chrome comme facteur protecteur du risque cardiovasculaire seraient dus en partie à son rôle dans le métabolisme des lipides : l'insuline a une activité lipogénique et affecte le métabolisme des lipoprotéines par effet anabolique direct sur le foie (synthèse des triglycérides) et par capture et dégradation des LDL dans certains tissus, en augmentant le nombre des LDL.

Le chrome administré à des doses de 150 à 250 µg/j a montré une efficacité pour l'amélioration de la tolérance au glucose et la diminution de la sensibilité à l'insuline. Entre 125 et 200 µg (par exemple 150 µg), on peut attendre un effet optimal de ce nutriment.

Action de l'association : Nous proposons un traitement sous forme d'association entre micro et macro nutriments, dont l'indication est le traitement médical des facteurs de risque cardiovasculaire. Différentes associations sont proposées, en fonction de la pathologie traitée, à savoir : l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, l'athérosclérose et le diabète sucré. Chacun des monocomposants du présent présente un mécanisme d'action propre dont il est attendu un bénéfice direct ou indirect sur le facteur de risque visé. Leur association permet non seulement l'addition de ces effets, mais, par un effet synergique, d'en obtenir un effet optimum.

- Calcium, potassium et magnésium : des interactions entre ces 3 nutriments sont souvent constatées. Une hyperkaliémie est parfois due à une carence concomitante en magnésium et peut être corrigée par une supplémentation en magnésium. Le magnésium est donc nécessaire à l'équilibre kaliémique et en cas d'hypokaliémie, il est recommandé une supplémentation en potassium et magnésium associés. Par ailleurs, il est également notable qu'une supplémentation en calcium augmente les taux de magnésium érythrocytaire nécessaire à l'équilibre tensionnel.
- Acides gras poly-insaturés et vitamine E : il existe une synergie d'action entre AGPI et vitamine E, notamment concernant le métabolisme glucidique. Ainsi, si la glycémie plasmatique augmente sous l'effet des huiles de poisson administrées seules et à fortes

doses, en présence de vitamine E, cette augmentation n'est pas constatée. L'association AGPI + vitamine E favorise la sécrétion insulinaire et améliore le rapport insuline / glucose à jeun, montrant ainsi une meilleure réponse insulinaire au glucose au niveau pancréatique. La vitamine E neutralise donc l'augmentation de la glycémie induite par l'administration d'huile de poisson, évitant ainsi les effets délétères des AGPI dans un contexte diabétique. Par ailleurs, l'adjonction de la vitamine E à l'administration d'AGPI présente un effet anti-aggrégant intéressant dans la prévention des complications des facteurs de risque cardiovasculaires.

- Vitamine E et β -carotène : Si la pression partielle d'oxygène est plus forte, ce radical va avoir tendance à réagir avec l'oxygène et à former un nouveau radical libre réactif, propagateur de réactions en chaîne. Dans ce cas, la vitamine E préserve le β -carotène en empêchant son oxydation. Des expérimentations montrent un effet anti-oxydant accru de ces deux éléments associés, supérieur à la somme des actions individuelles.
- Vitamine E et vitamine C : Nous avons constaté que la vitamine C associée à la vitamine E régénère cette dernière et en assure davantage le pouvoir anti-oxydant. L'acide ascorbique est capable de régénérer le tocophérol à partir du radical libre tocophéroxyle en lui cédant un atome d'hydrogène. Le radical ascorbyle obtenu est très stable. Il peut par ailleurs être réduit par du glutathion (GSH) pour revenir à son état initial, la forme radicalaire du glutathion réagissant ensuite sur elle-même pour donner du glutathion oxyde (GSSG).

Il apparaît donc naturel d'associer ces 3 éléments (vitamines C et E, β -carotène), ne serait-ce que pour accroître l'efficacité de la vitamine E.

- Anti-oxydants et acides gras poly-insaturés : Compte tenu des interactions existantes entre les vitamines E, C et β -carotène, nous avons eu l'idée de former un complexe anti-oxydant composé de ces dernières ainsi que de sélénium. En effet, nous avons constaté une synergie d'action entre les éléments de ce complexe anti-oxydant et les AGPI, le complexe anti-oxydant agissant en "catalyseur" de l'action protectrice des AGPI contre la dyslipidémie et l'athérosclérose de la manière suivante : l'oxydation des LDL occupe une place importante dans l'initiation du processus athérosclérotique. Les LDL sont des macromolécules qui contiennent des lipides, des protéines et des vitamines (environ six molécules de Vit E par LDL). Les LDL natives sont catabolisées dans la paroi artérielle par la voie des récepteurs cellulaires spécifiques. En cas d'attaque par les radicaux libres, les anti-oxydants présents dans les LDL protègent les AGPI de l'oxydation. Si les AGPI sont néanmoins oxydés, les LDL ne sont plus reconnus par les récepteurs spécifiques et se fixent sur les récepteurs présents sur la surface des macrophages. Ces derniers accumulent du cholestérol et se transforment en cellules spumeuses, caractéristiques des lésions débutantes d'athérosclérose. Les anti-oxydants limitent l'oxydation des LDL. D'autres mécanismes sont également possibles : la réduction de l'adhésion et de l'aggrégation des plaquettes, la

stimulation de l'endothéline par les LDL oxydées et l'inhibition de la production de NO. Ainsi, l'association de ce complexe anti-oxydant (vitamines C et E, sélénium et β -carotène) avec les acides gras poly-insaturés produit des effets nettement supérieurs à ceux que l'on pouvait raisonnablement attendre de leur simple addition.

5

Deux groupes d'associations peuvent dès lors être envisagés :

1. PRÉVENTION DES DYSLIPIDÉMIES, DE L'ATHÉROSCLÉROSE ET DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE

Les macro et micro-nutriments qui sont associés dans ces indications sont des acides gras poly-insaturés, des sels minéraux et une association de vitamines et d'oligo-éléments anti-oxydants.

10 Leur effet bénéfique sur le système artériel, au niveau du contenant comme du contenu, a été détaillé à travers leurs mécanismes d'action individuels et associés présentés plus haut. De façon globale : acides gras poly-insaturés (huile de poisson) pour un effet sur le métabolisme lipidique, un effet vasodilatateur (à travers la synthèse des eicosanoïdes) et un effet protecteur anti-athéro-thrombotique, magnésium, calcium et potassium pour leur action sur la

15 contraction des cellules musculaires lisses, leur effet sur les résistances vasculaires périphériques et leur effet vasodilatateur améliorant le niveau de pression artérielle, vitamines et oligo-éléments anti-oxydants pour l'utilité de l'effet anti-oxydant dans le traitement des troubles lipidiques, un effet antihypertenseur de certaines vitamines et la prévention des complications artérielles athéro-thrombotiques.

20 Pour ces indications, nous avons choisi d'associer :

- Huile de poisson (titrée en omega 3 polyinsaturé : 30 % dont EPA : 180 mg % et DHA : 120 mg%)
dose comprise entre 2500 et 4000 mg
- Alpha tocophérol acétate
dose comprise entre 300 et 600 mg
- 25 - Vitamine C
dose inférieure à 500 mg
- β -carotène
dose inférieure à 10 mg
- Sélénium
30 dose comprise entre 40 et 60 μ g.

Avec ou sans :

- Magnésium
dose comprise entre 400 et 700 mg
- Calcium
35 dose comprise entre 800 et 1200 mg
- Potassium
dose comprise entre 50 et 70 mmol

Les doses choisies sont des doses pharmacologiques tenant compte des effets synergiques de certains éléments présents dans l'association, et dont il est attendu un effet spécifique sur un

plan qualitatif (cf. mécanismes d'action), et relativement important, quantitativement, à un stade modéré de la pathologie.

2. PRÉVENTION DU DIABÈTE NON INSULINO-DÉPENDANT

- 5 Les macro et micro-nutriments qui sont associés dans cette indication sont des acides gras poly-insaturés, une association de vitamines et d'oligo-éléments anti-oxydants et des sels minéraux ayant un effet spécifique sur le métabolisme glucidique. Leur effet bénéfique sur le diabète non insulino-dépendant et le système artériel, principale cible des complications de ce facteur de risque, au niveau du contenant comme du contenu, a été détaillé à travers
- 10 leurs mécanismes d'action individuels et associés présentés plus haut. De façon globale : acides gras poly-insaturés (huile de poisson) pour un effet protecteur anti-athérombotique, nécessaire du fait des complications artérielles induites par un DNID, vitamines et oligo-éléments anti-oxydants pour leur action sur la pathogénèse du diabète non insulino-dépendant et l'utilité de l'effet anti-oxydant dans la prévention des complications artérielles,
- 15 magnésium, chrome et zinc pour leurs effets sur le métabolisme des glucides et protecteur des complications athéroscléreuses du diabète.

Pour ces indications, nous avons choisi d'associer :

- Huile de poisson (*titrée en omega 3 polyinsaturé : 30 % dont EPA : 180 mg % et DHA : 120 mg%*)
dose inférieure à 3000 mg
- 20 - Alpha tocophérol acétate
dose comprise entre 300 et 600 mg
- Vitamine C
dose inférieure à 500 mg
- β -carotène
dose inférieure à 10 mg
- 25 - Sélénium
dose comprise entre 40 et 60 μ g.

Avec ou sans :

- Magnésium
30 dose comprise entre 1500 et 2500 mg
- Chrome
dose comprise entre 125 et 200 μ g
- Zinc
dose comprise entre 25 et 40 mg

- 35 Les doses choisies sont des doses pharmacologiques tenant compte des effets synergiques de certains éléments présents dans l'association, et dont il est attendu un effet spécifique sur un plan qualitatif (cf. mécanismes d'action), et relativement important, quantitativement, à un stade modéré de la pathologie.

MODE DE RÉALISATION

Ce médicament est conçu de manière à associer de façon modulable les dosages des différents monocomposants sus-listés. Ces différentes associations sont modifiables et seront adaptées en fonction du plan de développement du produit et des études imposées de Phase II (A et B) et de Phase III.

La fabrication de ce médicament sera réalisée en laboratoire par des spécialistes de l'industrie pharmaceutique, professionnels de la fabrication des médicaments et de leur forme galénique, au moyen des techniques qui leur sont propres.

Ils pourront être présentés sous forme de gélules, de comprimés ou de suspension buvable.

APPLICATION INDUSTRIELLE

Commercialisation et diffusion par un laboratoire de l'industrie pharmaceutique.

REVENDEICATIONS

1. Préparations pharmaceutiques permettant la prévention primaire et secondaire des maladies cardiovasculaires telles que les dyslipidémies, l'hypertension artérielle, les complications artérielles et maladies athéro-thrombotiques caractérisées en ce qu'elle utilise l'association des monocomposants suivants :

- Huile de poisson (*titrée en omega 3 polyinsaturé : 30 % dont EPA : 180 mg % et DHA : 120 mg%*)
dose comprise entre 2500 et 4000 mg
- Alpha tocophérol acétate
dose comprise entre 300 et 600 mg
- Vitamine C
dose inférieure à 500 mg
- β -carotène
dose inférieure à 10 mg
- Sélénium
dose comprise entre 40 et 60 μ g.

2. Préparations pharmaceutiques permettant la prévention primaire et secondaire des complications cardiovasculaires du diabète sucré caractérisées en ce qu'elles utilisent l'association des monocomposants suivants :

- Huile de poisson (*titrée en omega 3 polyinsaturé : 30 % dont EPA : 180 mg % et DHA : 120 mg%*)
dose inférieure à 3000 mg
- Alpha tocophérol acétate
dose comprise entre 300 et 600 mg
- Vitamine C
dose inférieure à 500 mg
- β -carotène
dose inférieure à 10 mg
- Sélénium
dose comprise entre 40 et 60 μ g.

3. Préparations pharmaceutiques selon les revendications 1 et 2. caractérisées en ce qu'aux acides gras polyinsaturés (omega-3) est associé un complexe des quatre produits anti-oxydants formé de vitamine C, β -carotène, vitamine E et sélénium.

4. Préparations pharmaceutiques, selon les revendications 1 et 3, caractérisées en ce qu'elles contiennent l'un ou plusieurs des monocomposants suivants :

- Magnésium

15

dose comprise entre 400 et 700 mg

- Calcium

dose comprise entre 800 et 1200 mg

- Potassium

5 *dose comprise entre 50 et 70 mmol*

5. Préparations pharmaceutiques, selon les revendication 2 et 3, caractérisées en ce qu'elles contiennent l'un ou plusieurs des monocomposants suivants :

- Magnésium

10 *dose comprise entre 1500 et 2500 mg*

- Chrome

dose comprise entre 125 et 200 µg

- Zinc

dose comprise entre 25 et 40 mg

15

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 542023
FR 9704457

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	SIMON H. B.: "PATIENT-DIRECTED, NONPRESCRIPTION APPROACHES TO CARDIOVASCULAR DISEASE" ARCH INTERN MED, vol. 154, 24 octobre 1994, pages 2283-2296, XP002051976 * abrégé * * page 2287, colonne 2-3 * * page 2289, colonne 1, alinéa 2 - page 2290, colonne 1 * * page 2292, colonne 1, alinéa 2 * L * page 2292, colonne 1, alinéa 4 - colonne 2 *	1-3,5
Y	--- "REPORT OF THE AMERICAN INSTITUTE OF NUTRITION AD HOC COMMITTEE ON STANDARDS FOR NUTRITIONAL STUDIES" JOURNAL OF NUTRITION, vol. 107, no. 7, juillet 1977, pages 1340-1348, XP000609762 * tableaux 2-6 *	1-5
Y	--- KUBO K. ET AL: "Changes in susceptibility of tissues to lipid peroxidation after ingestion of various levels of docosahexaenoic acid and vitamin E" BRITISH JOURNAL OF NUTRITION, 1997, 78/4 (655-669), UNITED KINGDOM, XP002051978 * abrégé * * page 655 - page 656 *	1-5
A	--- US 5 308 832 A (GARLEB KEITH A ET AL) * colonne 12, ligne 27-59; revendications 1,2,13; tableaux 7-9,12 * --- -/-	1-5
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
		A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
19 janvier 1998		Gonzalez Ramon, N
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intermédiaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		

4

EPO FORM 1503 02.82 (P04C13)

REPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL

d la

PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE PRELIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

**N° d'enregistrement
national**

FA 542023
FR 9704457

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	STONE, N. J.: "DIET, BLOOD CHOLESTEROL LEVELS, AND CORONARY HEART DISEASE" CORONARY ARTERY DISEASE, vol. 4, no. 10, octobre 1993, pages 871-881, XP002051977 * page 873, colonne 1, alinéa 4 - colonne 2, alinéa 3 * * page 875, colonne 2; tableau 1 * ---	1-5
A	EP 0 699 437 A (PROSPA BV) * page 2, ligne 20-30; revendication 3 * ---	1-5
A	US 4 780 456 A (PISTOLESI ELVIRA) * abrégé; revendications 2,5; exemple 3 * ---	1-5
A	EP 0 273 407 A (ROSHDY ISMAIL) * revendications 1,4,11,20; exemples 7-9,12 * -----	1-5
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
19 janvier 1998		Gonzalez Ramon, N
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite D : document interne</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons</p> <p>..... & : membre de la même famille, document correspondant</p>		